

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

228

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Elie OBADIA

Né le 24 juin 1908, à Oran (Algérie)

L'ÉPREUVE D'HYPOGLYCÉMIE

PROVOQUÉE

CHEZ L'INDIVIDU NORMAL

ET LE DIABÉTIQUE

Président : M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Elie OBADIA

Né le 24 juin 1908, à Oran (Algérie)

L'ÉPREUVE D'HYPOGLYCÉMIE

PROVOQUÉE

CHEZ L'INDIVIDU NORMAL

ET LE DIABÉTIQUE

Président : M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ABRAMI.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DONZELOT.
DUVOIR.
HARVIER.
LIAN.
VALLÉRY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
HEITZ-BOYER.
MOURE.
QUÉNU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
GUÉNIOT.
LE LORIER.
LÉVY-SOLAL.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Hommage d'affection et de reconnaissance.

A MON AMI ARMAND DEMEURE

*Témoignage d'affection fraternelle et
reconnaissante.*

A M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBE

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin
Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine
de Paris
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de reconnaissance et de res-
pectueuse admiration.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE UHRY

Chef de clinique

En témoignage de reconnaissance.

A MES MAITRES DES FACULTÉS
ET DES HOPITAUX D'ALGER ET DE PARIS

L'ÉPREUVE D'HYPOLYCEMIE

PROVOQUEE

CHEZ L'INDIVIDU NORMAL ET LE DIABETIQUE

Historique.

De même que l'on étudie l'appareil glycorégulateur en provoquant des réactions hyperglycémiques au moyen du glucose ; agent d'hyperglycémie normale, il a paru logique de provoquer des réactions d'hypoglycémie au moyen de l'insuline, agent hypoglycémiant par excellence.

Depuis la découverte de l'insuline par Banting et Best on connaissait la propriété hypoglycémiant de cette hormone. Cependant il semble que ce soient Lyman, Nichols et Mc Cann qui étudièrent, les premiers, l'action de l'insuline par la voie intra-veineuse. Ils en injectaient 2 à 5 unités et observaient, 20 à 30 minutes après l'injection, une chute de la glycémie variant de 25 à 79 milligrammes pour 100. Après 40 minutes la glycémie remontait et atteignait à peu près sa valeur initiale 2 h. 1/2 après l'injection. Mais ces auteurs ne sont pas assez précis, leur étude ne porte que sur 5 individus normaux, elle ne comporte ni graphique, ni tableau numérique des résul-

tats et les prises de sang n'étaient faites que de 40 en 40 minutes.

L'année suivante, en 1924, Raab étudia 5 individus soi-disant normaux, mais qui étaient atteints de goitre, d'asthme ou même d'encéphalite. Il leur injecte dans les veines 20 unités d'insuline et examine le sang toutes les 15 minutes, durant les 2 premières heures, et toutes les 1/2 heures ensuite. Il trouve :

1° Une chute rapide vers la glycémie minima durant la première 1/2 heure.

2° Retour moins rapide de la glycémie vers sa valeur initiale en 3 heures, mais avec un plateau plus ou moins long entre temps.

En 1927, Bodansky et Simpson étudièrent 11 individus normaux à qui ils injectent 2 unités d'insuline et font des examens du sang 2 fois pendant la chute et 3 ou 4 fois durant la montée de la courbe. La glycémie minima était évaluée par interpolation. Quoique criticable, cette méthode donna des résultats en accord avec ceux obtenus plus tard par Norgaard et H. Thaysen.

En 1928, Csepaï et Ernst étudièrent la glycémie après injection intra-veineuse d'insuline à raison de 1/15 d'unité par kgr. de poids corporel. Ils obtiennent les mêmes résultats que les auteurs précédents, mais ne décrivent pas les particularités des courbes obtenues.

Dans la même année, Sendrail utilisait 1/2 unité

par kgr., mais recourait à la voie intra-musculaire. Il prenait soin de supprimer toutes les causes d'erreurs possibles en prenant des sujets à jeun, en position clinostatique depuis au moins 1 heure, en équilibre thermique et au repos musculaire complet. Il faisait un ou plusieurs prélèvements avant l'injection et d'autres de 1/2 heure en 1/2 heure. Il expérimenta d'abord chez des sujets normaux où il trouva :

- Une hypoglycémie toujours nette, dont le taux le plus bas était atteint 1/2 heure après l'injection et qui ne remontait que beaucoup plus lentement.
- Le graphique lui donnait un triangle d'hypoglycémie semblable à celui de l'hyperglycémie provoquée par injection de glycose, mais plus écrasé et dont la surface variait de 14 à 29 cmq.
- La chute de la glycémie variait de 0,18 à 0,33 mgr. %.
- La durée de la phase de chute allait de 35 à 90 minutes.
- Le retour à la normale s'ébauchait toujours avant la fin de la 2^e heure et la durée de l'hypoglycémie ne dépassait guère 3 heures. Sendrail expérimenta ensuite chez des sujets pathologiques et observa une réaction exagérée dans les conditions les plus diverses.

En 1929, deux auteurs scandinaves, Norgaard et H. Thaysen publient un travail où ils codifient minutieusement la technique et les résultats acquis.

Enfin, dans ces dernières années, M. le Professeur Marcel Labbé et ses collaborateurs : Boulin, Escalier et Uhry, apportent quelques perfectionnements à l'épreuve que nous nous proposons d'étudier d'abord chez l'individu normal, puis chez les diabétiques.

Dans une première partie, nous détaillerons la technique employée, et dans la seconde, nous étudierons les résultats obtenus.

Technique de l'épreuve.

Pour peu qu'on étudie les nombreux travaux sur l'action hypoglycémiante de l'insuline, on est frappé par les nombreuses contradictions dans les résultats obtenus par les différents auteurs. Cela tient à plusieurs raisons : ainsi, pendant longtemps, on a utilisé des produits insuffisamment purifiés et dont les impuretés n'étaient pas dépourvues d'action ; les méthodes de dosage du sucre sanguin étaient insuffisamment précises, les tests d'appréciation étaient aussi trop sommaires, enfin, les techniques étaient souvent différentes. Actuellement, on essaie d'éliminer toutes les causes d'erreurs possibles et les progrès dans l'obtention de produits purifiés, ainsi que dans les méthodes de dosage, n'ont pas peu contribué au succès d'une méthode, dont les résultats deviennent de plus en plus concordants. Il importe donc d'adopter des exigences expérimentales toujours identiques que nous nous efforcerons de résumer en décrivant la technique employée dans le Service de M. le Professeur M. Labbé.

VOIE INTRA-VEINEUSE. — On a eu recours à cette voie à cause de la rapidité des variations de la glycémie

et de son retour à la normale. Cela permet d'établir un graphique plus régulier et une courbe complète dans des délais plus limités. Par ailleurs, la quantité d'insuline absorbée est plus exactement dosée et non sujette à des variations de résorption tissulaire.

QUANTITÉ D'INSULINE. — On injecte une dose standard de 12 unités d'insuline, plutôt qu'une quantité proportionnelle au poids corporel, car la chute du sucre sanguin n'est pas en rapport avec la quantité d'insuline injectée. Flechter et Campbell, par exemple, observèrent une plus grande chute après injection de 20 unités, qu'après 30 unités, et une chute à peu près égale après injection de 50 unités.

Cependant, il faut une dose assez forte pour obtenir un effet net, aussi, la dose de 12 unités, quoique réduite de moitié pour les enfants, n'est pas excessive et presque toujours bien supportée.

QUALITÉ DE L'INSULINE. — Le produit doit être le plus pur possible ; celui que l'on emploie le plus couramment est l'endopancrine.

Ce facteur a son importance, car Chabanier et Lobo Onell ont remarqué qu'un échantillon insulinique n'est pas seulement défini par sa teneur en unités hypoglycémiantes, mais aussi par son degré de purification. Les produits moins purifiés présentent, à dose égale, une action moins soudaine et plus étalée.

LE PATIENT doit être à jeun, au moins depuis 12 heures, car, si le sujet était en période digestive,

la glycémie pourrait être modifiée, soit par excès, si l'alimentation a été riche en hydrates de carbone, soit par défaut, s'il y a une forte décharge physiologique d'insuline. Il doit être au repos musculaire, en position clinostatique depuis au moins une heure pour éviter la résorption du glycose tissulaire, ce qui abaisserait sa glycémie et, de ce fait, augmenterait sa sensibilité à l'insuline. Il doit être en équilibre thermique, car dans un milieu de température trop élevée, on observe une hypersensibilité à l'insuline. Enfin, il doit se trouver dans des conditions physiologiques normales. C'est là, une cause d'erreur très fréquente. Ainsi, Sendrail rapporte le cas d'un jeune homme apparemment sain et qui présentait une flèche et une aire d'hypoglycémie anormales ; il s'agissait d'un grand anxieux, sujet à des accès de migraine et coryza périodiques avec dystonie du système vago-sympathique, réflexe oculo-cardiaque exagéré et réaction presque nulle à l'adrénaline. Il en est de même pour toutes les perturbations apportées par certaines affections pouvant passer inaperçues : albuminurie, syphilis, grossesse.

Il faut donc avant de conclure, faire une exploration aussi complète que possible de tous les appareils.

DOSAGE DE LA GLYCÉMIE. — On commence par faire des prélèvements sanguins à l'aide de la lancette de Bensaude qui donne à volonté des gouttes de sang, prélevées automatiquement dans la pulpe d'un

doigt préalablement savonné, nettoyé à l'alcool et séché à l'éther. Les gouttes sont directement recueillies sur un rectangle de papier buvard taré. L'opération faite tout près de la balance, le papier imbibé de sang est immédiatement taré, puis ensuite plongé dans un tube à essai renfermant une solution déféquante à l'acétate d'urane. C'est là, que le sang laissera diffuser le glycose que l'on dosera par la micro-méthode de H. Labbé et F. Nepveux dérivée de celle de Bang.

Après avoir fait 2 prélèvements dont on prendra la moyenne pour avoir la glycémie initiale, on pratique l'injection d'insuline dans une veine médiane, à l'aide d'une seringue spéciale, directement graduée en unités. Puis on fait :

9 prises échelonnées de 5 en 5 minutes					
4	—	—	10	10	—
5	—	—	15	15	—

Au total, 20 prises pour une durée d'épreuve de 2 h. 3/4.

Les différents résultats ainsi obtenus sont inscrits successivement sur papier millimétrique en portant en ordonnée les variations de glycémie en centigrammes pour 1.000, et en abscisse les temps en minutes. On obtient une courbe dont nous allons étudier les caractéristiques.

LA COURBE CHEZ LES SUJETS NORMAUX. — Tout d'abord, une ligne de descente s'amorce après une

brève réaction d'hyperglycémie, celle-ci le plus souvent peu marquée, mais constamment retrouvée par Labbé, Escalier et Uhry chez les sujets normaux. Niée par Sendrail qui faisait des dosages trop espacés, elle a été signalée par Muller et Peterson, Depisch et Hasenöhrl, Hess Thaysen et Norgaard, Jonesco, Casmulesco et Tomesco, Rathery ; cette réaction d'origine probablement réflexe, n'est pas très importante et ne dure, en général, pas plus de 5 à 10 minutes.

La chute glycémique, appelée par Norgaard et H. Thaysen : « Ligne d'assimilation », est assez brutale et se fait en un temps variant de 30 à 90 minutes (moyenne 35'), l'abaissement de la glycémie variant de 0 gr. 25 à 0 gr. 65 (moyenne 0 gr. 48).

La deuxième partie de la courbe est appelée ligne de restauration, parce que la concentration du sucre sanguin est restaurée jusqu'à arriver à sa valeur primitive. Elle présente une réascension dont le profil est, en général, divisé en 2 portions : l'une de montée assez rapide : « élévation primaire » des auteurs scandinaves ; l'autre de montée beaucoup plus lente ou « élévation secondaire ». Cependant, cette démarcation dans la ligne de retour, quoique plus nette chez l'homme que chez la femme, n'est pas constante et on a pu trouver des lignes de réascension assez régulières. La glycémie initiale est habituellement atteinte de 65 à 135 minutes après l'acmé de la chute.

La forme générale de la courbe varie énormément

avec les individus, mais elle reste relativement uniforme chez le même individu et on a l'impression que, en général, la constitution particulière d'un sujet donne à la courbe une forme particulière. Aussi, le seul examen du graphique nous permet déjà d'avoir une idée de l'intensité et de la rapidité de l'action exercée par l'insuline, ainsi que du temps,

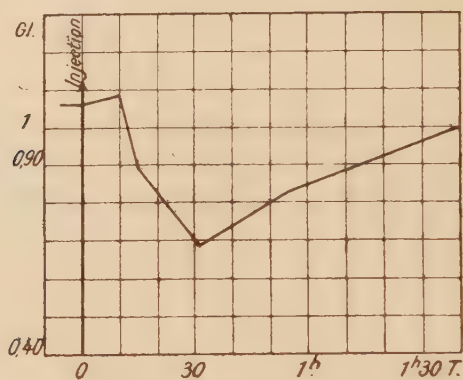


Schéma chez le sujet normal.

plus ou moins long, que met l'organisme à rétablir le taux du sucre sanguin. Cependant, les renseignements fournis ne sont qu'approximatifs et ne permettent que des comparaisons grossières. Pour apprécier plus exactement les différences, il faut avoir des valeurs numériques, des valeurs comparables entre elles. C'est pourquoi les auteurs scandinaves étudièrent les différents éléments suivants :

FLÈCHE D'HYPOGLYCÉMIE OU CHUTE D'HYPOGLYCÉMIE.

— C'est la différence entre le niveau de la glycémie initiale et celui de la glycémie la plus basse. La

valeur absolue de cette chute dépend, en grande partie, de la glycémie initiale. Norgaard et Thaysen remarquèrent que :

- Dans 8 cas où la glycémie était de 91 à 100 mgr., la chute était de 55 mgr. 6.
- Dans 13 cas où la première était de 81 à 90 mgr., la deuxième était de 45 mgr. 1, et
- Dans 3 cas où la glycémie était de 21 à 80 mgr., la deuxième était de 43 mgr. 3.

Le rapport de ce chiffre à celui de la glycémie de départ donne un pourcentage variant entre 35 et 60 %, mais, indépendant de la glycémie initiale et qu'on appelle : ABAISSEMENT POUR CENT DE LA GLYCÉMIE.

La valeur absolue de la flèche d'hypoglycémie est indépendante de sa durée, mais si nous voulons avoir une idée nette de l'intensité du processus hypoglycémiant provoqué par l'insuline, il nous faut connaître la durée de la chute. Il est évident que le processus d'hypoglycémie n'est pas pareil chez des sujets qui présentent des flèches d'hypoglycémie semblables, mais avec des temps différents, aussi, on est amené à rapporter l'abaissement du taux du sucre sanguin à sa durée. C'est ce que firent Norgaard et Thaysen en établissant leur INDEX D'ASSIMILATION correspondant à la quantité du sucre sanguin assimilé par minute en pour cent, de la glycémie initiale.

Après avoir étudié la diminution du glycose sanguin en milligrammes, ces auteurs étudièrent la

valeur de cette diminution en pour cent de la glycémie initiale et la ramenèrent à l'unité de temps. Ils remarquèrent que sur 50 sujets normaux, l'assimilation de glycose variait de 35 à 79 mgr. (soit une moyenne de 56), et l'index de 1,7 à 3,3 (soit une moyenne de 2,5). Ces chiffres avaient peut-être l'avantage de donner une expression directe du pouvoir d'assimilation des hydrates de carbone par l'organisme, sous l'influence d'une injection d'insuline, mais, ainsi que le remarqua Sendrail, ils ne donnaient aucun renseignement sur la durée et le mode de réascension de la courbe. C'est pourquoi, ce dernier eut recours à un autre test d'appréciation :

L'AIRE D'HYPOGLYCÉMIE TOTALE, c'est-à-dire, la surface comprise entre la courbe obtenue et une ligne horizontale partant du niveau de glycémie initiale et coupant la courbe précédente au moment où elle est revenue à cette valeur. Cette aire a l'avantage de traduire la somme des effets produits sur la glycémie à la fois par l'action de l'insuline et par les réactions qu'elle suscite.

L'AIRE D'HYPOGLYCÉMIE PAR MINUTE donne une idée de l'intensité du processus en fonction du temps.

Les aires d'hypoglycémie sont d'autant plus grandes que la chute maxima est plus prononcée, qu'elle se maintient plus longtemps et que le retour de la glycémie à la normale est plus lent. Enfin, pour avoir une idée de l'assimilation et de la restauration, on a calculé les aires d'assimilation et de

restauration correspondant aux portions de l'aire d'hypoglycémie totale, inscrites respectivement à gauche et à droite de la verticale passant par le point de glycémie minima.

Nous verrons plus loin que la plupart de ces éléments n'ont qu'une valeur relative, qu'ils ont peut-être un intérêt théorique, mais qu'en pratique, le seul qui soit important est le taux d'abaissement en pour cent de la glycémie.

ACCIDENTS. — Cette épreuve est habituellement bien supportée, et si parfois on voit apparaître quelques incidents : sensation de faim intense, sueurs, lipothymies, ils ne sont jamais ni sérieux, ni durables, tout au moins chez les sujets normaux.

Cependant il faut tout de même être très prudents, car on a pu voir des accidents, rares il est vrai, mais pouvant être plus ou moins graves. Dans certains cas, le malade présente une sensation de malaise intense, de fatigue, le corps se couvre de sueurs avec sensations alternantes de froid et de chaud, picotements ou fourmillements aux extrémités, le visage devient vultueux, parfois un peu cyanotique, la vue se trouble, les oreilles bourdonnent, on peut observer quelques troubles du rythme cardiaque, mais le plus souvent, le pouls reste régulier et la tension artérielle stable.

On a même décrit quelques accidents plus graves, tels que vertiges avec démarche ébrieuse, spasmes musculaires, intelligence engourdie, aphasie, nau-

sées, diarrhée, céphalée, parfois même, des manifestations convulsives et perte de connaissance. Mais ces accidents ne se voient que chez des sujets atteints de diabète insipide, de maladie de Basedow ou de maladie d'Addison.

Nous noterons en passant qu'il n'y a pas de relation constante entre l'abaissement de la glycémie et l'apparition des réactions symptomatiques. Dans le Service de clinique de M. le Professeur Marcel Labbé, MM. Escalier et Uhry ont pratiqué l'épreuve chez divers sujets. Ils ont obtenu des hypoglycémies de taux variables et souvent très bas sans avoir cependant de réactions graves. Ainsi, malgré une glycémie abaissée à 0 gr. 52, 0 gr. 49, 0 gr. 37, 0 gr. 27 et même 0 gr. 25, il n'y eut aucun signe d'hypoglycémie. D'autre part, avec une glycémie post-insulinique de 0 gr. 34, 0 gr. 31, ces auteurs observèrent quelques petits malaises, des sueurs sans gravité aucune. Bien plus, on a vu des comas avec une glycémie au-dessus de 0 gr. 30.

Cependant, quand on veut pratiquer l'épreuve, il faut tenir compte des conditions prédisposant à l'hypoglycémie insulinique :

- 1° *Le jeune âge du malade* : Longtemps on a cru que les accidents hypoglycémiques étaient très fréquents chez le jeune diabétique. En réalité il ne semble pas que les enfants se comportent d'une manière très différente des adultes.
- 2° *La dénutrition* due soit à un régime trop pauvre en hydrates de carbone, soit à une insuffi-

sance alimentaire, peut épuiser les réserves glycogéniques et abaisser notablement la glycémie. Aussi, ces malades peuvent se montrer très sensibles à l'action de l'insuline. Là encore, il ne faut pas exagérer le rôle de ce facteur. MM. Labbé et Nepveux ont pu suivre pendant 42 jours un jeûneur volontaire dont la glycémie était restée à 0 gr. 80.

- 3° *La grossesse et les périodes menstruelles* sont des états où l'organisme féminin est saturé de folliculine. Celle-ci jouissant de pouvoirs assez semblables à ceux de l'insuline, il en résulte, par effet d'addition, une hypersensibilité à l'épreuve. Rathery et Rudolf rapportent le cas d'une malade de 34 ans atteinte de diabète consomptif recevant régulièrement 30 unités et qui présente, au moment des règles, des signes d'intolérance à l'insuline.
-

Résultats de l'épreuve chez l'individu normal

Nous ne pouvons rapporter dans ce travail les résultats de toutes les épreuves d'hypoglycémie provoquée chez l'individu normal. Aussi, nous nous bornerons à comparer les moyennes obtenues par les principaux auteurs.

Norgaard et Thaysen expérimentèrent sur 18 individus et décrivirent :

- Une chute rapide de la glycémie en un temps variant de 20 à 30 minutes (moyenne 28 minutes).
- Une glycémie minima variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 56 (moyenne de 0 gr. 44).
- Une flèche d'hypoglycémie oscillant entre 0 gr. 29 et 0 gr. 75 (moyenne de 0 gr. 48).
- Un abaissement pour cent variant de 35 à 79 % (moyenne de 56 %).
- Un index d'assimilation compris entre 1,7 et 3,3 (moyenne de 2,5).

Après la chute, la réascension de la glycémie a lieu et n'atteint sa valeur initiale que 60 à 135 minutes après l'injection d'insuline,

Dans le Service de clinique de M. le Professeur Labbé, MM. Escalier et Uhry expérimentant sur 5 sujets guéris d'affections diverses, ont obtenu des résultats variant dans les limites ci-dessous :

Glycémie à jeun	0,77 à 1,09	
Glycémie minima	0,26 à 0,67 moy.	0,45
Flèche d'hypoglycémie.....	0,25 à 0,64 —	0,48
Abaissement % de la glycémie .	35 à 69 % —	51 %
Durée de la chute	30' à 60'	
Index d'assimilation	0,70 à 2,3 —	1,43
Ressaut hyperglycémique constant.		

M. le Professeur Labbé avec M. Boulin ont rapporté les résultats des épreuves pratiquées chez 5 individus strictement normaux. Les dosages ont été faits dans le laboratoire du Service, sous la direction de M. F. Nepveux.

Les limites de variations étaient les suivantes :

Glycémie à jeun	0,82 à 1,05	
Glycémie minima	0,15 à 0,60 moy.	0,41
Flèche d'hypoglycémie.....	0,33 à 0,68 —	0,47
Abaissement % de la glycémie .	40 à 80 % —	53,67
Durée de la chute	30' à 60' —	40'
Index d'assimilation	0,66 à 2,73 —	1,56
Ressaut hyperglycémique 3 fois sur 5.		
Durée de la réascension	15' à 45' —	47'
Durée totale.....	77' à 125' —	46'

De pareils résultats offrent, on le voit, des variations étendues dont rendent compte insuffisamment

les conditions, parfois différentes de la recherche. Chez le même sujet, le renouvellement de l'épreuve à bref intervalle a pu donner des courbes et des chiffres assez dissemblables ; néanmoins, il est manifeste que ces variations physiologiques s'inscrivent dans des limites passablement précises. Toute réaction qui excèdera largement ces dernières, prendra la valeur d'un phénomène pathologique.

Il est nécessaire de fixer des taux moyens, mais il faut savoir que leur valeur est toute relative.

Etude de l'épreuve chez les diabétiques.

Les premiers auteurs qui s'occupent de la courbe hypoglycémique après injection I.-V. d'insuline chez les diabétiques furent Lyman, Nicols et Mc Cann. Dans 4 cas ils trouvent après une injection de 10 unités une chute de la glycémie d'environ 56 % de la valeur initiale.

Après eux, Csepai et Ernst étudient la courbe hypoglycémique chez 22 diabétiques. Ils trouvent que la chute est retardée et que la montée est plus lente que chez le sujet normal.

Sendrail ne fait que rapporter les résultats de 4 épreuves pratiquées chez le diabétique en remarquant la diversité des sensibilités insuliniennes et la difficulté d'établir un rapport entre le degré de la tolérance et l'exhaussement initial de la glycémie.

C'est encore à Hess Thaysen que revient le mérite d'avoir le premier étudié minutieusement les résultats de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée chez le diabétique.

Les travaux plus récents de M. le Professeur Marcel Labbé et ses collaborateurs sont venus confirmer

ces résultats et y ont apporté en outre des modifications importantes.

Le plus souvent, comme chez l'individu normal, cette épreuve est parfaitement supportée et il est tout à fait exceptionnel d'observer quelques manifestations cliniques d'hypoglycémie. Parfois quelques sueurs, une sensation de faim surviennent après la glycémie minima, mais ce sont là des accidents rares.

Etudions donc quelle est la forme de la courbe et quelles en sont ses particularités :

LE POINT DE DÉPART DE LA COURBE, c'est-à-dire la glycémie à jeun, est sujet à de grandes variations suivant l'individu, son régime et son traitement.

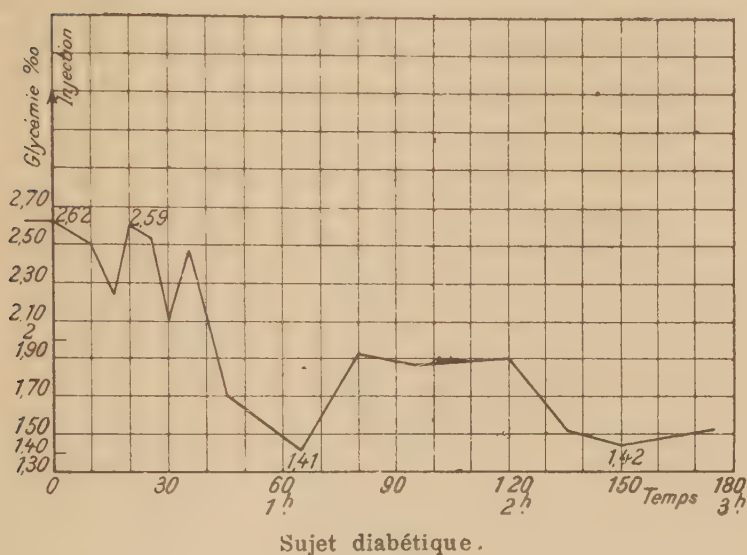
On observe parfois, dans une proportion bien moindre que chez le normal, l'existence d'une flèche d'hyperglycémie réactionnelle dans les 10 minutes qui suivent l'injection.

Pour H. Taysen, dans les cas de diabète léger, la ligne d'assimilation est normale et suivie d'une ligne de restauration commençant à angle aigu. Dans les cas plus graves, la courbe descend d'abord verticalement puis elle continue sa chute, moins rapidement jusqu'à son niveau le plus bas. Enfin dans les cas encore plus graves, la chute abrupte précédente est remplacée par une ligne lentement descendante suivie d'une pente douce.

Quant à la ligne de restauration elle ne différerait pas énormément de la normale dans les cas de diabète léger. La distinction entre l'élévation primaire

et secondaire serait plus difficile dans les cas graves. Cet auteur ajoute que, si la distinction est possible, on remarque que l'élévation primaire dure plus longtemps et qu'elle est d'autant plus grande que la glycémie initiale est forte.

Ainsi, il trouve une élévation primaire de 45 mgr. % dans 8 cas où la glycémie initiale était de plus de



125 mgr., tandis qu'elle n'était que de 27 mgr. % quand la glycémie initiale était de moins de 125 mgr.

En réalité il n'en est pas toujours ainsi et l'on peut dire que le diabète donne des graphiques irréguliers : Irrégularité dans la chute, sous forme de petits ressauts ascendants suivis de brusques chutes soudaines. Irrégularité dans la ligne ascendante qui peut présenter aussi de petits ressauts, et qui, le plus souvent

ne permet pas de distinguer les élévations primaire et secondaire, la ligne de restauration n'atteint jamais complètement la glycémie initiale pendant l'épreuve. A titre d'exemple de cette irrégularité, nous rapportons ci-dessus la courbe d'une épreuve pratiquée chez un diabétique, dans le Service de M. le Professeur Labbé (obs. Gor...).

LA FLÈCHE D'HYPOGLYCÉMIE ou la valeur absolue de la chute, dépend, de même que chez le sujet normal, de la glycémie initiale.

Thaysen remarque que :

- Dans 7 cas où la glycémie initiale varie de 200 à 250 mgr. %, la diminution de glycose dans le sang est de 130 mgr. %.
- Dans 9 cas où la glycémie initiale varie de 150 à 200 mgr. %, la diminution de glycose dans le sang est de 106 mgr. %.
- Dans 15 cas où la glycémie initiale varie de 110 à 150 mgr. %, la diminution de glycose dans le sang est de 73 mgr. %.

Ces chiffres suffisent à montrer que l'injection d'insuline permet une plus grande assimilation de glycose chez le diabétique que chez le normal.

ABAISSEMENT % DE LA GLYCÉMIE : si nous voulons comparer entre elles les diverses courbes obtenues, il nous faut calculer cette chute en % de la glycémie initiale. On constate alors que le rapport est à peu près constant (43 %) et peu différent de celui des individus normaux (49 %).

Dans un Service spécialisé, tel que celui du Professeur Marcel Labbé, où les dosages sont faits avec la plus grande précision, MM. Labbé, Escalier et Uhry ont observé 11 diabétiques :

- Pour 6 d'entre eux l'abaissement % de la glycémie était de 40 à 50 %.
- Pour deux autres, l'abaissement % de la glycémie était de 50 à 60 %.
- Pour un seul, l'abaissement % de la glycémie était de 60 à 70 %.
- Pour les 2 derniers, l'abaissement % de la glycémie était de 20 à 30 %.

LA DURÉE DE LA CHUTE, quoiqu'indépendante du degré de l'hyperglycémie initiale, est beaucoup plus longue que chez le normal. Variant de 15 à 55 minutes chez celui-ci, elle oscille entre 100 et 185 minutes chez le diabétique et parfois même la glycémie minima n'est pas atteinte à la fin de l'épreuve (MM. Labbé, Escalier et Uhry en observèrent 5 cas).

En somme, une quantité donnée d'insuline réduit la glycémie chez le diabétique, dans les mêmes proportions que chez l'individu normal, mais cette réduction s'opère plus lentement.

L'INDEX D'ASSIMILATION, c'est-à-dire l'abaissement % de la glycémie par minute est très abaissé chez le diabétique.

Il est égal chez l'individu normal, à 1,58 en moyenne. Ici, il est constamment au-dessous de l'unité, variant

entre 0,24 et 0,55, soit une moyenne de 0,34. Parmi les 11 malades précités :

3	avaient un index compris entre 0,20 et 0,30
4	— — — 0,30 et 0,40
2	— — — 0,40 et 0,50
2	— — — 0,50 et 0,60

Fait curieux, cet index est indépendant de la glycémie initiale, il est indépendant aussi de la présence ou l'absence d'acidose, mais il semble être en rapport avec la sévérité des cas et les associations du diabète. Ils constituerait ainsi, une véritable caractéristique de la forme clinique.

Chez les 11 malades précédents, l'index a été de :

- 0,43 pour les diabètes avec ou sans dénutrition ;
- 0,37 chez les diabétiques tuberculeux ;
- 0,28 dans les diabètes avec cirrhose.

H. Thaysen voulant étudier la relation entre l'index d'assimilation et la tolérance de sucre, prend 18 malades qu'il soumet pendant 3 jours à un même régime. Il leur fait une épreuve et les traite avec plus ou moins d'insuline de façon qu'ils aient, au matin, une urine sans sucre et sans acétone. Il remarque alors :

- Avec un index au-dessus de 1, on peut assimiler un nombre de calories suffisant et une quantité d'hydrates de carbone assez riche sans avoir recours à l'insuline.
- Avec un index compris entre 1 et 0,7, les malades ont besoin d'une petite quantité d'insuline.

- Avec un index compris entre 0,7 et 0,3, les malades ont souvent besoin de grandes quantités d'insuline.

Dans le premier groupe, 5 malades avaient un diabète gras.

Dans le deuxième groupe, 3 malades avaient un diabète avec légère adiposité.

Dans le troisième groupe, 1 seul malade avait un diabète avec légère adiposité.

Il semble bien, d'après cela, que le diabète gras est en général moins sévère que le diabète avec dénutrition et qu'il a un index d'assimilation plus grand.

Ces expériences sont peut-être critiquables au point de vue du régime des malades, de la glycosurie et de l'acétonurie qui peuvent être plus ou moins accentuées ; mais les résultats n'en répondent pas moins à une réalité clinique. Ils sont intéressants autant pour la thérapeutique que pour le pronostic.

L'AIRE D'HYPOGLYCÉMIE a donné, lorsqu'elle était calculable, des chiffres atteignant ou dépassant largement l'unité, alors qu'ils oscillent chez l'individu normal entre 0 cmq. 168 et 0 cmq. 690, soit une moyenne de 0 cmq. 424.

En résumé, chez le diabétique les épreuves d'hypoglycémie ont donné des résultats variant dans les limites suivantes :

Pour H. Thaysen, chez 18 sujets :

- La glycémie minima variait entre 0,34 et 1,97.

- La flèche d'hypoglycémie variait entre 0,51 et 1,87.
 - L'abaissement % de la glycémie variait entre 39 et 78 %.
 - La durée de la chute variait entre 30 et 150 minutes.
 - L'index d'assimilation variait entre 0,3 et 2,1.
- Pour MM. Labbé et Boulin, chez 17 sujets :
- La glycémie minima allait de 0,24 à 2,85 (moyenne 1,41).
 - La flèche d'hypoglycémie allait de 0,41 à 1,78 (moyenne 1,17).
 - L'abaissement % de la glycémie allait de 25 à 81 % (moyenne 49 %).
 - La durée de la chute allait de 45 à 185 minutes (moyenne 118 minutes).
 - L'index d'assimilation allait de 0,24 à 1,24 (moyenne 0,61).

Ces quelques données nous permettent de constater que chez le diabétique, de même que chez le sujet normal, il y a des variations considérables dans le mode de réaction à l'égard de l'insuline.

M. le Professeur Labbé et ses collaborateurs, en pratiquant l'épreuve chez 17 diabétiques, virent les pourcentages d'abaissement de la glycémie atteindre :

Pour 4 malades, 20 à 40 % ;

Pour 11 — 40 à 60 % ;

Pour 2 — 60 à 80 %.

Le quart de ces malades se montraient donc moins sensibles à l'insuline que les autres.

Il en est de même pour l'index d'assimilation dont les limites de variations sont de 0,21 à 1,21 pour ces auteurs, de 0,3 à 2,1 pour Hess Thaysen.

On pourrait en dire autant pour la durée de la chute qui varie entre 45 et 185 minutes.

Le grand écart compris entre les limites de variations des éléments de la courbe, rend l'interprétation de l'épreuve très malaisée. En effet, il est très difficile de classer un sujet quand il présente une courbe s'inscrivant dans les régions limites.

Tous les diabétiques ne réagissent pas à l'insuline dans des proportions égales. Il y a un facteur individuel dont il faut tenir compte, mais qui est imprévisible.

Cependant, dans l'ensemble, en considérant des séries de cas, on peut déduire des renseignements intéressants. Ainsi, on peut dire, qu'en général, la courbe d'un diabétique se distingue de celle du sujet normal par :

- Abaissement plus lent de la glycémie.
- Flèche d'hypoglycémie plus élevée.
- Index d'assimilation plus faible.
- Courbe plus irrégulière.

Mais si l'on rapporte l'abaissement de la glycémie à la glycémie initiale, on remarque que le taux d'abaissement est, à peu près, égal à celui du sujet normal.

Etude de l'épreuve dans le diabète infecté.

Parmi les complications les plus fréquentes et les plus graves du diabète, les infections occupent le premier rang. Déjà, chez un sujet sain, l'infection produit un trouble de la glycorégulation ; chez un diabétique, elle aggrave le diabète et provoque souvent des poussées d'acidose qui mènent au coma et à la mort. Pour illustrer les relations entre le diabète et l'infection, on ne saurait mieux faire que de résumer ici la très belle observation de M. le Professeur Marcel Labbé (Défret... Gilb., 49 ans).

« Un homme atteint de diabète bénin, mal soigné, constamment en état d'hyperglycémie, a une petite plaie du gros orteil qui s'envenime et donne lieu à une inflammation à allures gangréneuses. La fièvre s'allume, l'inflammation remonte, le Diabète subit une poussée évolutive grave, la cétose est intense et l'on craint de voir le malade tomber dans le coma. Un traitement énergique par l'insuline arrête l'évolution de l'acidose et le malade est amputé. Mais la plaie ne se cicatrise pas, la fièvre persiste. Il faut toujours de hautes doses d'insuline et un régime sévère pour juguler l'acidose et empêcher l'évolution vers le coma. Une nou-

velle amputation est pratiquée à la cuisse, cette fois, elle a dépassé les limites du mal ; la température s'abaisse peu à peu, la suppuration s'arrête, la plaie offre une tendance à la cicatrisation. A partir de ce moment, l'état général se modifie complètement, l'évolution du diabète qui avait été provoquée par l'infection s'arrête, une régression rapide se produit, l'acidose et la glycosurie disparaissent définitivement et l'on peut, sans inconvénients, redonner au sujet un régime comportant une assez forte dose d'hydrocarbonés et supprimer l'insuline. »

Cette observation nous montre d'abord l'action favorable du diabète sur l'extension de l'infection, mais elle nous montre aussi que l'infection a retenti sur le diabète et l'a énormément aggravé, en provoquant une poussée d'acidose. D'ailleurs, l'infection guérie, l'acidose a régressé et le malade est revenu à son état antérieur, c'est-à-dire à un diabète sans dénutrition. Sans l'insuline, le malade serait mort de diabète aggravé par l'infection. Sans l'opération, il serait mort de septicémie aggravée par le diabète.

M. Renaud rapporte aussi un cas qui illustre bien l'influence du diabète sur l'évolution de l'infection. Il s'agissait d'une gangrène humide chez une diabétique. Il institue un traitement énergique du diabète, il fait disparaître sa glycosurie et il remarque que l'infection régresse très rapidement.

Des auteurs anglais et américains ont observé des faits analogues.

Rabinovitch a montré que les sujets infectés ne réagissaient pas normalement à l'injection d'insuline.

Au lieu d'avoir une rapide et grande hypoglycémie, il n'observait qu'un léger abaissement du sucre sanguin. Il rapporte à ce sujet plusieurs observations intéressantes :

PREMIER CAS : Sujet diabétique atteint de gangrène du membre inférieur et de septicémie. Il lui injecte 100 unités d'insuline, la glycémie passe de 3,57 à 2,85 3 heures après.

La chute est de 0,72 seulement.

DEUXIÈME CAS : Diabétique avec abcès de la cuisse reçoit 60 unités d'insuline. Sa glycémie initiale de 5,26 tombe à 4,76 2 heures après l'injection.

La chute est de 0,50.

Dans deux cas de diabète avec urémie, l'un par artériosclérose sans fièvre ni suppuration, l'autre par pyélonéphrite bilatérale avec forte suppuration, Rabinovitch obtenait respectivement, 1 heure après l'injection d'insuline : une chute de 169 mgr. % pour le premier, et de 43 mgr. % seulement pour le second.

Dans deux autres cas, cet auteur mesure la réaction d'hypoglycémie à l'insuline, d'abord au cours de l'infection, puis après l'opération. Chez l'un d'eux, la fièvre persistant malgré l'opération, une injection de 20 unités d'insuline ne donne qu'une faible réaction. Chez le second, au contraire, l'opération ayant amené la guérison complète de l'infection, l'injection de 20 unités d'insuline donne une réaction hypoglycémique nette. Rabinovitch conclut qu'au cours des in-

fections de fortes doses d'insuline sont souvent nécessaires dans le traitement du diabète.

Mason montre aussi que l'infection est un des accidents les plus dangereux dans l'évolution du diabète et pouvant transformer passagèrement un diabète bénin en un diabète de la plus haute gravité.

D'autres auteurs ont interprété les mêmes faits en disant que l'infection rend le diabète réfractaire à l'action de l'insuline. Mais alors, pourquoi les fortes doses d'insuline agiraient-elles ? Pourquoi y aurait-il augmentation de la glycosurie, de la glycémie et de l'acidose ? Il semble bien que ce soient là des conséquences de l'aggravation du diabète par l'infection, d'où nécessité d'une dose beaucoup plus forte d'insuline. La diminution de la sensibilité à l'insuline ne dépend d'ailleurs pas de la sévérité de l'infection. Dans un cas où le pourcentage de l'abaissement n'atteignait que 10 % il s'agissait d'une affection bénigne de l'orteil, tandis que dans un autre cas où l'abaissement était le même il s'agissait d'un phlegmon diffus.

On admet que toutes les infections agissent pareillement qu'elles soient locales ou générales, et quelle que soit leur nature. Cependant, pour la tuberculose, l'accord ne s'était pas encore fait.

Certains auteurs, Pimberton, Rosendall rapportent des cas où la mort survint après des injections de 8 à 20 unités d'insuline. Ils pensent qu'il y a dans les cas de diabète avec tuberculose une hypersensibilité à l'insuline. En réalité, ce sont là des exceptions.

Sur 30 cas observés par M. le Professeur M. Labbé,

un seul sujet avait présenté un accident de gravité moyenne, 7 autres des accidents légers et les 22 autres n'eurent aucun trouble malgré la nécessité de recourir aux fortes doses d'insuline.

Les épreuves d'hypoglycémie provoquées dans le diabète avec infection ont permis de confronter les moyennes obtenues avec celles que l'on observe dans le diabète non infecté et le sujet normal.

Nous nous reporterons aux chiffres établis dans le Service de M. le Professeur M. Labbé où la grande pratique acquise, l'exactitude des dosages donnent une précision aussi grande que possible.

11 malades observés par MM. Labbé et Boulin avaient :

Glycémie minima variant de .	0,69 à 3,14 moy. 2	
Flèche d'hypoglycémie.....	0,34 à 1,27	— 0,66
Abaissement % de la glycémie .	10,7 à 55	— 28,03
Index d'assimilation	0,09 à 1,20	— 0,43
Durée de la chute	40 à 120'	— 73'

On voit par ces chiffres que, si chez un diabétique non infecté le taux d'abaissement % de la glycémie varie de 40 à 60 %, il n'en est pas de même dans le diabète infecté où il subit une diminution très importante : sauf dans 3 cas où le taux est resté dans les limites précédentes il a varié dans les 8 autres cas entre 10 et 32 %.

En somme, dans le tiers des cas environ l'action de l'insuline serait normale et dans les deux autres tiers des cas les malades se montreraient moins sensibles

à l'insuline que les diabétiques non infectés. D'ailleurs après la guérison de l'infection le taux d'abaissement redevient normal. On l'a vu remonter de 17 à 59 % après la guérison d'un anthrax et de 23,09 à 42 % après la guérison d'une rougeole. Dans ce dernier cas, quoiqu'il n'y eut pas de suppuration, l'action de l'infection n'a pas été différente.

Ici, comme dans les cas précédents, les limites de variations sont trop espacées pour permettre des conclusions précises.

Dans le diabète non infecté, le taux d'abaissement varie de 40 à 60 %, dans le diabète infecté il varie de 10,7 à 55 %. Or un sujet normal présente un taux d'abaissement de 50 % environ ; on voit que ce sujet peut très bien rentrer dans les deux cas précédents.

Il est évident que si le sujet présente un taux d'abaissement de 10 % on est en droit de penser à une diminution de l'action de l'insuline.

Etude de l'épreuve dans le diabète avec cirrhose du foie

Depuis les travaux de Claude Bernard sur la fonction glycogénique du foie, les médecins ont beaucoup étudié les altérations de cet organe chez les diabétiques. Une des plus fréquentes associations est celle du diabète avec cirrhose hépatique.

Ces cirrhoses sont toujours hypertrophiques et le plus souvent sans ascite. Les signes d'insuffisance fonctionnelle du foie s'associent à ceux du pancréas et parfois il s'y ajoute une insuffisance de la sécrétion pancréatique externe qui aggrave encore plus le diabète.

C'est l'ensemble de ces troubles fonctionnels qui explique les différences entre la façon dont réagissent à l'insuline les diabétiques avec cirrhose et les diabétiques simples.

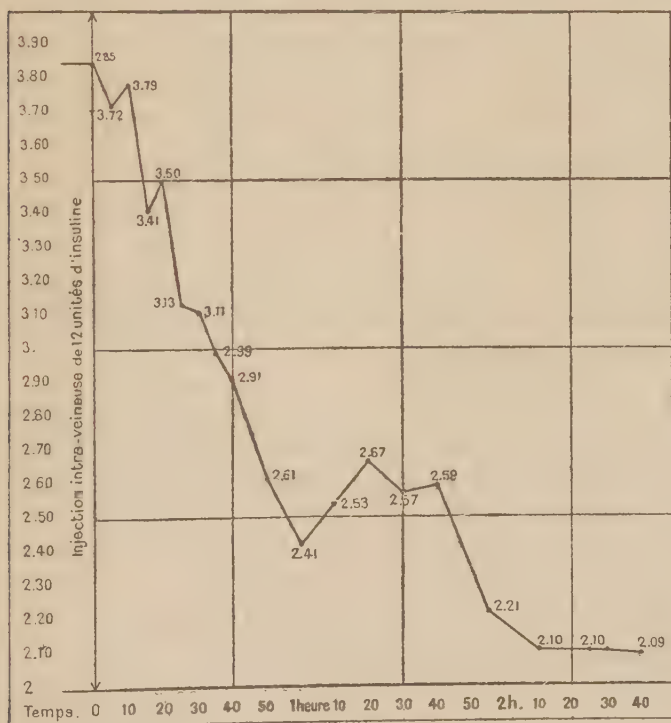
En effet, le traitement insulinique ne paraît pas au premier abord avoir son efficacité habituelle ; c'est ce que semblent avoir vu Chabrol et Hébert, Mauriac et Aubertin. Ces derniers auteurs ont même pensé qu'on se trouvait fréquemment en présence d'une véritable insulino-résistance.

Il semble bien que dans certains diabètes avec cirrhose la glycosurie cède moins rapidement au régime et à l'insuline, mais dans tous les cas, avec un régime convenable et une quantité suffisante d'insuline, on arrive toujours à faire disparaître la glycosurie et l'acétonurie.

Il existe d'ailleurs un moyen précis d'éprouver l'action de l'insuline, c'est l'épreuve d'hypoglycémie provoquée.

Observations de M. le Professeur Labbé.

I. — M. Jos. Foulq..., 57 ans, est atteint d'un diabète grave avec dénutrition azotée et acidose. Ayant une très



faible tolérance, il est maintenu en équilibre de poids et sans acidose, grâce à un régime combiné à 25 unités d'insuline par jour. Son foie est gros et dur. L'examen des urines et du sang a décelé des signes nets d'insuffisance hépatique. Il s'agit donc d'un diabétique atteint d'une cirrhose avec insuffisance hépatique.

Après avoir mesuré sa glycémie à jeun : 3 gr. 85, on lui injecte 12 unités d'insuline et on suit l'abaissement du taux du sucre sanguin qui permet d'établir la courbe ci-dessus :

On observe une chute de 1 gr. 76 et un abaissement de la glycémie de 45 %.

La réaction se montre donc semblable à celle qu'on obtient chez les diabétiques sans cirrhose du foie ce qui prouve qu'il n'y a aucun indice d'insulino-résistance.

II. — M. Quer... est atteint de diabète avec cirrhose et pigmentation des téguments. La réaction d'hypoglycémie à l'insuline est très nette. La glycémie partie de 2 gr. 82 à jeun, tombe 2 heures après à 1 gr. 43.

La chute était donc de 1 gr. 39 et l'abaissement de 62,5 %.

Ici aussi l'action hypoglycémiante de l'insuline s'est montrée très puissante : comparable à celle qu'on voit dans les diabètes ordinaires.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée pratiquée dans 5 autres cas de diabète bronzé montre des variations considérables dans la réponse des malades à l'insuline :

La glycémie minima va de...	1,33 à 2,28	moy. 1,91
La flèche d'hypoglycémie va		
de	0,39 à 1,45	— 0,96
L'abaissement % de la gly-		
cémie	14,6 à 62,5	— 38

L'index d'assimilation varie

de 0,16 à 0,63 — 0,33

La durée de la chute en mi-

nutes 55 à 130' — 94'

Ces variations sont particulièrement frappantes pour le chiffre qui mesure l'abaissement % de la glycémie. Cependant malgré le grand écart entre les différents résultats obtenus chez ces malades on peut dire que, dans l'ensemble :

L'abaissement % de la glycémie est beaucoup plus faible que chez les diabétiques (38 au lieu de 49 %).

La durée de la chute est notablement plus longue que chez l'individu normal (94' au lieu 40').

L'index d'assimilation est extraordinairement faible du fait de l'association d'une diminution du taux d'abaissement en pour cent de la glycémie initiale, et d'une augmentation notable de la durée de la chute.

Ces résultats s'expliquent si on veut bien les comparer à ceux que l'on obtient chez les cirrhotiques sans diabète. C'est ce que fit M. le Professeur Marcel Labbé. L'épreuve pratiquée chez 4 cirrhotiques lui a donné des résultats variant dans les limites suivantes :

Glycémie à jeun	0,90 à 1,20	
Glycémie minima	0,57 à 0,76	moy. 0,67
Flèche d'hypoglycémie.....	0,27 à 0,48	— 0,38
Abaissement % de la glycémie ..	30 à 40	— 35
Durée de la chute	40 à 75'	— 56'
Index d'assimilation.....	0,40 à 0,87	— 0,69

Chez ces 4 individus les injections intra-veineuses d'insuline ont déterminé une chute nettement moindre de la glycémie que chez le sujet normal.

- La flèche d'hypoglycémie s'est montrée moins élevée : 0,38 contre 0,47 chez le sujet normal.
- La glycémie minima moins basse : 0,67 au lieu de 0,41.
- La vitesse de chute plus faible : 56 minutes au lieu de 40.
- L'index d'assimilation très diminué : 0,69 au lieu de 1,56.

Ces malades font donc, pour une dose équivalente d'insuline, des réactions hypoglycémiques bien moindres que celles du sujet normal.

Ces différentes observations ont permis à M. le Professeur Labbé de conclure que :

« S'il existe des glycosuries hépatiques dues à un trouble glycorégulateur non diabétique, il n'existe pas de véritable diabète hépatique, mais seulement des associations du diabète pancréatique vrai avec des troubles fonctionnels du foie. »

Ces troubles hépatiques sont d'ailleurs susceptibles d'aggraver le diabète d'origine pancréatique ; c'est ce qui explique la diminution de l'action de l'insuline dans les cas de diabète avec cirrhose du foie.

Etude de l'épreuve dans le diabète avec maladie de Basedow

Diabète et maladie de Basedow sont quelquefois associés chez un même malade. Pour la majorité des auteurs, il ne s'agit pas d'une simple coïncidence puisqu'on a pu établir que : environ 3 % des basedowiens sont diabétiques. C'est le plus souvent la thyroïde qui débute, parfois cependant c'est le diabète. Ailleurs le début des deux affections paraît simultané. Dans la plupart des cas le diabète et l'hyperthyroïdisme évoluent de concert subissant des poussées simultanées.

M. le Professeur Labbé Marcel a noté, en 1919 chez une de ses malades, l'apparition de crises d'hyperthyroïdisme marquées par une exagération de la tachycardie, des pulsations du goitre, de la diarrhée ; accompagnées d'une forte polyurie, d'une élévation de la glycosurie et d'une poussée d'acidose. En même temps que la crise basedowienne cessait la crise diabétique.

Cette similitude d'évolution amenait à penser que le corps thyroïde avait une action sur le métabolisme des hydrates de carbone et que, en particulier, son

hyperfonctionnement occasionnait des perturbations de l'équilibre glycémique. Cette conception a été confirmée par la pratique de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et plus récemment par celle d'hypoglycémie provoquée. Cette dernière épreuve pratiquée chez des basedowiens, dans le Service de clinique de M. le Professeur Marcel Labbé, par MM. Gilbert-Dreyfus, P. Uhry et Jaeger a montré que les sujets atteints de maladie de Basedow présentent une sensibilité accrue à l'insuline.

L'injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline, selon la technique habituelle a donné des résultats moyens nettement exagérés par rapport à la normale témoignant d'une hyper-réaction certaine.

MM. Gilbert Dreyfus, Escalier et Uhry calculèrent l'abaissement pour cent de la glycémie, ils obtinrent les chiffres suivants :

66,6 - 62,7 - 71,2 - 72,9 - 53,4 - 66 - 84,6 - 57 - 59 - 62 %, c'est-à-dire une moyenne de 65 % environ.

Dans un cas de maladie de Basedow compliquée de diabète sérieux, M. le Professeur Labbé a pu mettre en évidence l'action très nette de l'insuline.

Il soumet sa malade à un régime donné, puis il étudie sa glycosurie durant des périodes successives de 6 jours.

Avec régime sans insuline la malade élimine	33 gr. de glycose par jour	
Avec régime + 20 unités d'insuline ..	5	—
Avec régime sans insuline	25	—
Avec régime + 20 unités d'insuline ..	1,5	—

Avec Nepveux, il pratique chez cette malade une épreuve d'hypoglycémie provoquée.

La glycémie partie de 1 gr. 91 tombe rapidement à 0,60 puis 0,55 réalisant un abaissement de 1 gr. 31 à 1 gr. 36, soit 71 %.

Il y avait donc une hypersensibilité à l'insuline.

Par comparaison ces auteurs étudièrent la réaction à l'insuline des basedowiens non diabétiques.

Trois épreuves pratiquées dans le Service donnèrent le résultat suivant :

Flèche d'hypoglycémie	0,74	0,64	0,67
Durée de la chute	20	30'	30'
Abaissement % de la glycémie	66,6	62,	71,27
Index d'assimilation	3,33	2,09	2,37

On voit dans ces 3 cas que :

- L'abaissement pour cent est au-dessus de la normale : 66 % au lieu de 50 %.
- L'index dépasse de beaucoup la normale : 2,5 % au lieu de 1,5 %.

L'insulino-résistance a été signalée dans le diabète associée à la maladie de Basedow.

MM. Labbé, Boulin et Gilbert Dreyfus étudièrent avec Ardouin, l'action de l'insuline sur 3 diabètes avec Basedow, ils soumettent les malades à un régime strict, et ils constatent qu'ils n'étaient en aucune façon insulino-résistants et que chez eux l'unité d'insuline permettait de métaboliser de 1 gr. 20 à 1 gr. 75 d'hydrates de carbone ce qui est très satisfaisant. C'est chez l'un de ces malades que MM. Labbé et

Nepveux ont pratiqué l'épreuve d'hypoglycémie provoquée qui a donné un abaissement de 71 % : Chiffre particulièrement fort. Il n'y a donc pas d'insulino-résistance dans la maladie de Basedow.

Ainsi que le prouvent les différentes épreuves d'hypoglycémie provoquée chez ces malades, le diabète basedowien est un diabète ordinaire lié à l'insuffisance de la sécrétion pancréatique interne et réagissant au régime et à l'insuline, comme tous les diabètes. Cependant il se distingue du diabète pancréatique ordinaire parce qu'il est, parfois, moins nettement sensible à l'action de l'insuline. Cette moindre sensibilité ne proviendrait pas d'une insulino-résistance comme le pensent certains auteurs, mais plutôt d'une aggravation du diabète.

L'hyperthyroïdie qui ne serait pas capable à elle seule de créer un grand diabète peut fort bien aggraver un diabète modéré lié à une insuffisance pancréatique. Elle abaisse la capacité d'utilisation des hydrocarbonés, elle produit la dénutrition azotée, elle pousse à l'acidose.

En somme : hypo-insulinie pancréatique et hyper-sécrétion thyroïdienne ajoutent leurs effets pour produire un diabète sérieux.

Etude de l'épreuve dans le diabète avec Acromégalie.

Le diabète sucré n'est pas rare au cours de l'acromégalie ; on peut en observer toutes les variétés depuis les diabètes les plus légers jusqu'aux plus graves.

Ce diabète est-il influencé normalement par l'insuline ? A lire certains auteurs il semble que non. Ulrich, Colwell ont traité par l'insuline plusieurs malades atteints de diabète avec acromégalie et ont constaté que :

1° L'insuline abaissait moins facilement la glycosurie et la glycémie que chez les diabétiques pancréatiques.

2° Les malades supportaient sans réaction d'hypoglycémie des doses d'insuline plus élevées que les diabétiques ordinaires.

Dans une observation de Ulrich, il semble que le diabète était complètement réfractaire à l'insuline. Les épreuves d'hypoglycémie provoquées par l'injection de 50 unités d'insuline ont montré un abaissement de la glycémie très inférieur à ce qu'il est chez les diabétiques ordinaires.

Colwell rapporte aussi un cas où la glycémie ne tomba, sous l'influence de 50 unités d'insuline, que de 2 gr. 6 à 2 gr. 5 pour mille tandis que chez deux diabétiques pancréatiques elle s'abaissait, sous la même influence, de 2 gr. 6 à 1 gr. 2 et de 2 gr. 1 à 0 gr. 97.

Par contre, M. le Professeur Labbé rapporte 2 cas de diabète acromégalique réagissant au régime et à l'insuline tout comme le diabète ordinaire.

Dans un cas, il s'agissait d'un homme qui, à 25 ans, s'aperçut que ses mains, ses pieds et sa tête se développaient exagérément : il devint acromégalique.

A 48 ans, débuta chez lui, un diabète avec soif et faim intenses, polyurie de 5 litres, glycosurie de 300 gr. Il rentre à l'hôpital où sous l'influence d'un régime réduit, la glycosurie s'abaisse progressivement et disparut complètement.

Dans le second cas, il s'agissait d'une femme de 44 ans atteinte d'acromégalie compliquée de diabète. Elle urinait jusqu'à 12 litres et était constamment hyperglycémique.

Soumise à une cure de légumes verts, elle voit sa glycosurie qui était de 35 gr. disparaître au bout de 3 jours. Avec un régime de 106 gr. d'hydrates de carbone la glycosurie et l'acidose restent à 0.

Une épreuve d'hypoglycémie provoquée a donné à M. le Professeur Labbé et M. Escalier le résultat suivant :

— La glycémie, partie de 1 gr. 83, s'est abaissée progressivement pour atteindre, au bout de 2 heures 40, le taux de 1 gr. 22.

- L'abaissement a été de 0 gr. 61, soit de 33 %.
- La réaction a été moindre, comme si cette malade présentait un certain degré de résistance à l'insuline.

Par ailleurs, M. le Professeur Labbé a pratiqué l'épreuve chez deux acromégales non diabétiques. Il les a vu réagir normalement à l'insuline.

Pour l'un d'eux, la glycémie passa en 55 minutes de 0,95 à 0,83. L'abaissement de la glycémie était donc : 0,46.

Le pourcentage de l'abaissement était donc : 48,4 %.

Ainsi, il semble à M. le Professeur M. Labbé et ses collaborateurs, de même qu'à beaucoup d'autres auteurs, que :

- Le diabète des acromégales est un diabète vrai tout à fait analogue au diabète lié à une insuffisance pancréatique interne.
 - Ce diabète n'est pas insulino-résistant, bien qu'il y ait cependant une petite différence dans l'abaissement de la glycémie sous l'influence de l'insuline : l'abaissement étant plus marqué dans le diabète ordinaire que dans le diabète acromégalique.
-

Conclusions.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intra-veineuse d'insuline a permis d'établir pour le sujet normal des courbes d'hypoglycémie assez semblables entre elles.

Si nous nous en tenons au pourcentage d'abaissement de la glycémie, qui paraît être l'élément le plus important de la courbe, on voit qu'il varie chez le sujet normal entre 35 et 80 % (moyenne 50 %).

Dans les cas de diabète avec ou sans complications, la réponse hypoglycémique donne des résultats variant dans les limites suivantes.

- Diabète ordinaire bénin ou grave : 25 à 81 % (moyenne 49 %).
- Diabète compliqué d'infection : 10,7 à 55 % (moyenne 28 %).
- Diabète compliqué de cirrhose du foie : 14,6 à 62,5 % (moyenne 38 %).
- Dans un cas de diabète associé à la maladie de Basedow : 71 %.
- Dans un cas de diabète associé à l'acromégalie : 33 %.

On voit par ces quelques chiffres combien les limites sont peu tranchées entre l'état normal et la pathologie.

Cependant, dans une vue d'ensemble, les moyennes indiquent des habitudes de réaction différentes suivant les cas pathologiques. On peut ainsi distinguer trois ordres de sujets :

1° Sujets chez qui l'abaissement pour cent de la glycémie oscille autour de 50 %.

On peut les considérer comme présentant à l'égard de l'insuline une sensibilité normale : sujets sains, diabétiques sans complications.

2° Sujets chez qui l'abaissement pour cent de la glycémie dépasse 60 %.

On peut les considérer comme présentant une hypersensibilité à l'égard de l'insuline : diabète associé à la maladie de Basedow.

3° Sujets chez qui l'abaissement pour cent de la glycémie n'atteint pas 40 %.

On peut les considérer comme peu sensibles à l'insuline : diabète compliqué d'infection, diabète avec cirrhose du foie.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée est un test biologique dont l'intérêt théorique, basé sur les moyennes, est certain, puisqu'il nous fait comprendre la gravité des infections au cours du diabète et qu'il nous permet d'étudier la réaction de l'organisme au processus hypoglycémiant. Son intérêt pratique est

plus modéré car l'interprétation des résultats est toujours délicate en raison des grandes variations que présente la courbe de réaction chez les sujets normaux et dans les différents cas pathologiques.

Vu : le Président de la thèse,

MARCEL LABBÉ.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN et TRINQUIER. — *Société de Biologie*, 1932.
- AZERAD et NIGAY (P.). — *Pratique médicale française*, avril 1928.
- BODANSKY et SIMPSON (S.). — *Quart. journ. exp. Physiol.*, 1927, 17, 57.
- BURGER et KRAMER. — *Klin. Woch.*, 1928, 16, 745.
- CHABANIER et LOBO ONELL. — *Presse médicale*, 12 juin 1929.
- COLLIP. — *Amer. journ. of Physiol.*, 1922, 63.
- CSEPAI et ERNST. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1928, 1, 25.
- GILBERT-DREYFUS. — *Thèses Paris*, 1930.
- ESCALIER et UHRY. — *La Médecine*, 1931.
- KOGAN. — *Zeitsch. für die ges. exper. Med.*, 1924.
- LABBÉ (Henri) et NEPVEUX (Fl.). — *Bulletin médical*, n° 31, 1921.
- LABBÉ (Marcel) — *Prat. méd. fr.*, avril 1928.
- *Soc. méd. Hôp.*, 19 juin 1931.
- *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 juillet 1928.
- LABBÉ-BOULIN. — *La Médecine*, juillet 1928.
- *Soc. méd. Hôp.*, 29 mai 1931.
- *Soc. Biol.*, 3 mars 1934.
- *Soc. Biol.*, 21 avril 1934.
- *Congrès français de Méd. Québec*, 1934.
- LABBÉ-BOULIN, AZERAD, UHRY. — *Soc. méd. des Hôp.*, 1931, p. 542.

- LABBÉ-BOULIN et BEZANÇON. — *Presse médicale*, 2 février 1929.
- LABBÉ-BOULIN, ESCALIER et UHRY. — *Soc. Biol.*, 13 juin 1931.
- LABBÉ, ESCALIER et UHRY. — *Presse médicale*, 18 juillet 1934 ; 25 juillet 1934.
- LABBÉ et GILBERT-DREYFUS. — *Paris médical*, 4 mai 1929.
- LABBÉ, SELIGMANN et G.-DREYFUS. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 26 juin 1928.
- LYMAN, NICHOLS et MC. CANN. — *Journ. pharm. à exp. théér.*, 1923, 21, 343.
- MAURIAC, AUBERTIN. — *Presse médicale*, 1926, p. 1934.
- NIGAY. — *Thèses Paris*, 1929.
- NORGAARD et THAYSEN (Hess). — *Acta Méd. Scand.*, 1929, 72, 492, 510.
- RAAB. — *Zeitsch. f. gesamt. exp. med.*, 1924, 42, 723.
- RATHERY. — Le traitement insulinique du Diabète. Librairie J.-B. Baillière. Paris, 1931.
- RABINOVITCH. — *Canad. Med. Ana. journal*, juin 1924.
- RENAUD. — *Soc. méd. Hôp. Paris*, 18 novembre 1932.
- SAMMARTINO et LIOTTA. — *Arch. di Farmac. sper.*, 1924.
- SENDRAIL. — *Annales de Médecine*, 1930, 27, 289.
- *Soc. Biol.*, 1928, 2, 1901.
- *Gazette des Hôpitaux*, 20 et 27 août 1927.
- SEVERINGHAUS, KERK et HEATH. — *Amer. journ. of Med. Sciences*, 1923, 166, 677.
- SIGWALD (Jean). — *Thèse Paris*, 1932.
- THAYSEN (Hess.). — *Acta Medica Scand.*, t. 73, p. 408.
- TRINQUIER. — *Thèse Bordeaux*, 1932.

